

Inhibition of phosphate transporters protects against the inflammatory and necrotic effects of the nitrogen-containing bisphosphonate zoledronate in mice

著者	岡田 諭
号	38
学位授与機関	Tohoku University
学位授与番号	歯博第627号
URL	http://hdl.handle.net/10097/59841

氏名(本籍) : 岡田 ^{おか}_だ ^{さとる}_諭

学位の種類 : 博士 (歯 学) 学位記番号 : 歯 博 第 6 2 7 号

学位授与年月日 : 平成 25 年 3 月 27 日 学位授与の要件 : 学位規則第 4 条第 1 項該当

研究科・専攻 : 東北大学大学院歯学研究科 (博士課程) 歯科学専攻

学位論文題目 : Inhibition of phosphate transporters protects against the inflammatory and necrotic effects of the nitrogen-containing bisphosphonate zoledronate in mice (ゾルドロネート (窒素含有ビスフォスフォネート) の炎症・壊死作用: リン酸トランスポーター抑制による予防)

論文審査委員 : (主査) 教授 高 橋 哲
教授 菅 原 俊 二 教授 熊 本 裕 行

論文内容要旨

【背景・目的・方法】 Bisphosphonates (BPs) は骨に蓄積し、骨吸収の過程で破骨細胞に取り込まれ、その細胞毒性により骨吸収抑制作用を示す。分子内に窒素を含む BPs (NBPs) の作用は窒素を含まない BPs (non-NBPs) よりも遥かに強く、臨床的には NBPs が広く用いられている。しかし、NBPs による顎骨壊死が大きな問題になっている。私達はマウスの実験で以下を報告した。(i) NBPs は軟組織に取り込まれ、炎症壊死作用 (inflammatory and necrotic side effects: INSE) を示す。しかし、NBPs の細胞内への取り込み機序は明らかではない。(ii) Non-NBPs の etidronate (Eti) と clodronate (Clo) は、軟組織には取り込まれず INSE も検出されない。それどころか、Eti と Clo は NBPs の INSE を予防・抑制する。今回は zoledronate (Zol, 最強の NBP) の細胞内取り込み機序の解明を目的に、マウス耳介への局所投与による INSE を指標に、Zol と BP 関連物質の併用効果を解析した。【結果】 Oxidronate (Oxi, non-NBP) と高濃度ピロリン酸 (PPi) も INSE を示し、Eti と Clo はこれらの INSE も抑制した。低濃度 PPi は Oxi の INSE を抑制しが、Zol の INSE に対しては無効だった。リン酸 transporter (Pi-TP) family の SLC20 と SLC34 を阻害する phosphonoformic acid (PFA) は、Oxi と PPi の INSE には無効だったが、Zol の INSE を強く抑制した。Zol の INSE に対して、検討した種々のアミノ酸・カルボン酸に有意な効果はみられなかった。【考察】 Pi-TP には SLC-17, -20, -34 の 3 つの family があり、それぞれに複数の isoform がある。SLC34 は腎・腸・肝などに多く分布するが、SLC20 は多くの組織に分布する。従って上記結果は以下を示唆する。(i) Zol は SLC20 を介して細胞内に入る。(ii) Oxi と PPi は SLC17 を介して細胞内に入る。(iii) Eti と Clo はこれら全ての Pi-TP を抑制する。(iv) Eti と Clo は NBPs の併用薬または代用薬として、NBPs の INSE の予防・抑制に有効と思われる。

審査結果要旨

Bisphosphonates (BPs) は骨に蓄積し、骨吸収の過程で破骨細胞に取り込まれ、その細胞毒性により骨吸収抑制作用を示す。分子内に窒素を含む BPs (NBPs) の作用は窒素を含まない BPs (non-NBPs) よりも遥かに強く、臨床的には NBPs が広く用いられている。本研究では zoledronate (Zol, 最強の NBP) の細胞内取り込み機序の解明を目的に、マウス耳介への局所投与による炎症壊死作用を指標に、リン酸 transporter (Pi-TP) family に着目して Zol と BP 関連物質の併用効果を解析した。

実験動物は雌の BALB/c マウスを用い、これに Zol および種々の薬物をマウス耳介へ皮下注射し、炎症壊死作用を評価している。その結果以下を明らかにしている。Oxidronate (Oxi, non-NBP) と高濃度ピロリン酸 (PPi) も炎症壊死作用を示し、Etidronate (Eti, non-NBP) と Clodronate (Clo, non-NBP) はこれらの炎症壊死作用も抑制した。低濃度 PPi は Oxi の炎症壊死作用を抑制したが、Zol の炎症壊死作用に対しては無効だった。Pi-TP family の SLC20 と SLC34 を阻害する phosphonoformic acid (PFA) は、Oxi と PPi の炎症壊死作用には無効だったが、Zol の炎症壊死作用を強く抑制した。

以上の結果は以下を示唆する。(i) Zol は SLC20 を介して細胞内に入る。(ii) Oxi と PPi は SLC17 を介して細胞内に入る。(iii) Eti と Clo はこれら全ての Pi-TP を抑制する。(iv) Eti と Clo は NBPs の併用薬または代用薬として、NBPs の炎症壊死作用の予防・抑制に有効と思われる。

本研究は、BPs の細胞内取り込みに関するメカニズムを示したものであり、顎骨壊死発症のメカニズムの解明に寄与することが多大である。よって、本研究は、博士(歯学)の学位授与に値すると判定する。